

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

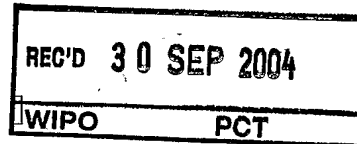
11.08.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 8 月 8 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 9 0 0 5 2
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 9 0 0 5 2



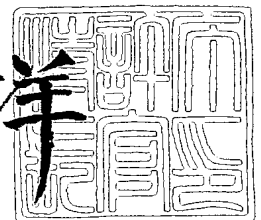
出 願 人 塩野義製薬株式会社
Applicant(s): シェリング・プラウ株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 1 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 190081
【提出日】 平成15年 8月 8日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 9/14
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社
 内
 【氏名】 豊田 智淳
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社
 内
 【氏名】 六車 嘉貢
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社
 内
 【氏名】 友田 宜孝
【特許出願人】
 【識別番号】 000001926
 【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町三丁目 1 番 8 号
 【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社
【特許出願人】
 【識別番号】 595152759
 【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 3 番 7 号
 【氏名又は名称】 シェリング・プラウ株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100068526
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 田村 恭生
 【電話番号】 06-6949-1261
 【ファクシミリ番号】 06-6949-0361
【選任した代理人】
 【識別番号】 100103230
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高山 裕貢
 【電話番号】 06-6949-1261
 【ファクシミリ番号】 06-6949-0361
【選任した代理人】
 【識別番号】 100087114
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 齋藤 みの里
 【電話番号】 06-6949-1261
 【ファクシミリ番号】 06-6949-0361
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 223643
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9813008

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含むドライシロップ剤。

【請求項 2】

結合剤がセルロース類である、請求項 1 記載のドライシロップ剤。

【請求項 3】

セルロース類がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、結晶セルロース、粉末セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースからなる群から選択される 1 または 2 以上である請求項 2 記載のドライシロップ剤。

【請求項 4】

セルロース類がヒドロキシプロピルセルロースである請求項 3 記載のドライシロップ剤。

【請求項 5】

結合剤が天然高分子化合物である、請求項 1 記載のドライシロップ剤。

【請求項 6】

天然高分子化合物がアルギン酸塩である、請求項 5 記載のドライシロップ剤。

【請求項 7】

糖質が糖類または糖アルコールである、請求項 1 から 6 までのいずれかに記載のドライシロップ剤。

【請求項 8】

糖質が白糖、マルチトール、マンニトール、ラクトースおよびキシリトールからなる群から選択される 1 または 2 以上である、請求項 7 記載のドライシロップ剤。

【請求項 9】

糖質が白糖である、請求項 8 記載のドライシロップ剤。

【請求項 10】

界面活性剤および消泡剤をいずれも含まない、請求項 1 から 6 までのいずれかに記載のドライシロップ剤。

【請求項 11】

以下の物性を示す、請求項 1 から 8 までのいずれかに記載のドライシロップ剤：

- (i) 水100mLに5g投入すると、1分以内に沈降する；
- (ii) 水100mLに5gを投入し、往復転倒させてから静置すると、白濁して分散する；
- (iii) 水100mLに5gを投入し、往復転倒させ、次いで1日放置した後、再度往復転倒させてから静置すると、白濁して再分散する；
- (iv) 分散性を評価した後、1分以内に浮遊物を生じさせない；および
- (v) 分散性を評価した後、1分以内に泡が減少する。

【請求項 12】

糖質および有効成分としてのロラタジンと、用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤の水溶液とを混合し、造粒し、乾燥することを特徴とする、ドライシロップ剤の調製方法。

【請求項 13】

用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含み、ロラタジンが水中に均一に分散している分散液。

【請求項 14】

請求項 1 ～ 11 のいずれかに記載のドライシロップ剤を水中へ投入し攪拌することで得られる請求項 13 記載の分散液。

【請求項 15】

以下の物性を示す、請求項 13 記載の分散液：

- (i) 水100mLにドライシロップ剤5gを投入すると、1分以内にドライシロップ剤が沈降する；
- (ii) 水100mLにドライシロップ剤5gを投入し、往復転倒させてから静置すると、白濁して分散する；
- (iii) 水100mLにドライシロップ剤5gを投入し、往復転倒させ、次いで1日放置した後、再度往復転倒させてから静置すると、白濁して再分散する；
- (iv) 分散性を評価した後、1分以内で浮遊物が無くなる；および
- (v) 分散性を評価した後、1分以内で泡が減少する。

【請求項 16】

ロラタジンをセルロース類および／または天然高分子化合物と組合わせてドライシロップ剤を調製することを特徴とする、ロラタジンの水中分散性を改善する方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ロラタジンを含むドライシロップ剤

【技術分野】

【0001】

本発明はロラタジンの新規な剤形、詳細にはロラタジンのドライシロップ剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ロラタジンは商品名「クラリチン錠」として市販されているアレルギー性疾患治療剤（ヒスタミンH1受容体拮抗薬）の有効成分である。ロラタジンは化学名：4-（8-クロロ-5,6-ジヒドロ-1H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン-11-イリデン）-1-ピペリジンカルボン酸エチルエステルで表され、特許文献1に初めて開示された化合物である。

【0003】

医薬品の剤型には錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等、各種の形態がある。医薬品剤型のひとつであるドライシロップ剤とは、日本薬局方製剤総則によると「用時溶解または懸濁して用いる製剤」に相当する。ドライシロップ剤は、薬を嫌う小児や、嚥下困難な高齢者を特に対象とし、服用しやすい製剤である。さらに、ドライシロップ剤は粉末状または粒状であるため、分包や秤量が容易であり、また持ち運びに便利という利点を有する。

【0004】

特許文献1には、ロラタジンの類縁化合物、白糖、ソルビトール、水等を含む液状シロップ製剤が記載されているが、ドライシロップ剤は記載されていない。特許文献2には、ロラタジンのバイオアベイラビリティ向上を目的とした製剤の研究が記載されているが、ロラタジンのドライシロップ剤は記載されていない。特許文献3には、(a) 少なくとも1つの有効物質、(b) シュクロース（白糖）等の少なくとも1つの増量剤、(c) セルロース物質等の少なくとも1つの結合剤、ならびに(d) タルク等の補助剤を配合した口腔内崩壊剤が記載されている。具体的には、ジクロフェナックカリウム、マンニトールおよびポリビニルピロリドンを含む速溶解性経口剤形物が記載されている。しかし、ここでも、ロラタジンのドライシロップ剤は記載されていない。特許文献4には、水に溶解する有効成分および白糖を含む速崩壊性の経口医薬組成物が記載されている。具体的にはファロペネムナトリウム、白糖およびヒドロキシプロピルセルロース等を含むドライシロップ剤が開示されている。ここでの製剤は、水に入れると薬物が溶解し、得られる溶液は無色透明となる。ここでもロラタジンのドライシロップ剤は記載されていない。

【0005】

【特許文献1】 特開昭57-35586号公報

【特許文献2】 WO02/05816号公報

【特許文献3】 特表2000-508649号公報

【特許文献4】 WO01/26691号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

上記ドライシロップ剤の利点に鑑み、ロラタジンのドライシロップ剤を開発すべく鋭意研究を重ねた。ロラタジンは疎水性薬物である。従来、疎水性薬物をドライシロップ剤にする場合、薬物を水になじませるために配合する界面活性剤や水中分散時における泡を消失させるために配合する消泡剤が必須とされていた。今回、本発明者らは、通常の界面活性剤や消泡剤では目的のドライシロップが得られなかったことから、界面活性剤や消泡剤の代わりとなる物質の検索を試みた。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは鋭意研究を行い、通常は造粒性の悪い混合粉末を造粒する際に添加するあ

る種の結合剤を界面活性剤や消泡剤の代わりに用いると、水へ投入攪拌しても泡をほとんど生じることなく均一な分散液を与えるロラタジンの良好なドライシロップが得られることを見出し、本発明を完成させた。

【0008】

即ち、本発明は、

(1) 用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含むドライシロップ剤、好ましくは結合剤がセルロース類、または天然高分子化合物、および／または糖質が白糖であるドライシロップ剤、さらに好ましい態様として界面活性剤および消泡剤をいずれも含まないドライシロップ剤、および以下に詳述する特定の物性を示すドライシロップ剤、およびその製造方法：

(2) 用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含み、ロラタジンが水中に均一に分散している分散液、具体的には本発明のドライシロップ剤を水中へ投入し攪拌することで得られる分散液：および

(3) ロラタジンをセルロース類および／または天然高分子化合物と組合わせてドライシロップ剤を調製することを特徴とする、ロラタジンの水中分散性を改善する方法：に関する。

【発明の効果】

【0009】

セルロース類などの、用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含むドライシロップ剤は、水へ投入攪拌しても泡をほとんど生じることなく均一な分散液を与える。

さらに、本発明のドライシロップ剤から得られる均一な分散液は苦味を呈さない。よって、本発明ドライシロップ剤は、薬を嫌う小児や嚥下困難な高齢者を特に対象としても服用しやすい。さらに、分包や秤量が容易である、また持ち運びに便利である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

(1) ドライシロップ剤

本発明は第1の態様として、用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含むドライシロップ剤を提供する。

本発明のドライシロップ剤は、用時水を加えると均一な分散液となる。均一な分散液とは、以下の物性を示す製剤を意味する：

- (i) 水100mLに5g投入すると、1分以内に沈降する；
- (ii) 水100mLに5gを投入し、往復転倒させてから静置すると、白濁して分散する；
- (iii) 水100mLに5gを投入し、往復転倒させ、次いで1日放置した後、再度往復転倒させてから静置すると、白濁して再分散する；
- (iv) 分散性を評価した後、1分以内に浮遊物を生じさせない；および
- (v) 分散性を評価した後、1分以内に泡が減少する。

上記物性はそれぞれ、(i) 沈降性、(ii) 分散性、(iii) 再分散性、(iv) 浮遊物の有無、および(v) 消泡性と称される。これらの物性を総称して、本明細書では「均一分散性」と呼ぶことがある。これら物性の詳細は以下の試験例1にて説明する。

【0011】

本発明のドライシロップ剤の有効成分であるロラタジンは特開昭57-35586号公報（上記特許文献1）に記載されている方法により当業者に周知の出発物質から容易に製造される。

【0012】

本発明のドライシロップ剤に含まれる「用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤」とは上記の物性を示す製剤を与える結合剤を意味し、セルロース類、天然高分子化合物、デンプンとその誘導体および合成高分子化合物等がある。具体的にはセルロース類として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、結晶セル

ロース、粉末セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロース等が挙げられる。天然高分子化合物としては、アルギン酸およびその塩、グアーガム、トラガント、トラガント末、カラギーナン、アラビアゴム、アラビアゴム末、カンテン、カンテン末、白色セラック、キサンタンガムおよびゼラチン等が挙げられる。デンプンとその誘導体としては、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチおよびプルラン等が挙げられる。合成高分子化合物としては、ポリビニルピロリドン K25、ポリビニルピロリドン K30、ポリビニルピロリドン K90、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS、メタアクリル酸コポリマー L、メタアクリル酸コポリマー S、メタアクリル酸コポリマー LD、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートおよびポリビニルアルコール等が挙げられる。本発明に用いられる結合剤は、上記例示したなかから少なくとも 1 種類選択される。このなかで、セルロース類であるヒドロキシプロピルセルロースまたは天然高分子化合物であるアルギン酸塩が好ましく、特にヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

【0013】

本発明のドライシロップ剤に含まれる糖質には糖類、糖アルコールがあり、例えば、白糖、ブドウ糖、マンニトール、粉末還元麦芽糖水あめ、マルチトール、エリスリトール、ソルビトール、マルトース、乳糖、デンプンおよびデンプン誘導体、マンノース、ソルボース、キシロース、トレハロース、フルクトース、デキストラン、プルラン、デキストリン、シクロデキストリン、可溶性デンプン、ヒドロキシエチルデンプン、カルボキシメチルセルロース-Na、イノシトール、ズルシトール、キシリトール、アラビトール、ラフィノース、ラクチトール、パラチニットなどから少なくとも 1 種類が選択される。また、非糖質として、天然甘味料や合成甘味料が糖質へ付加的に加えられ、例えば、アスパルテーム、グリチルリチン酸およびその塩、サッカリンおよびその塩、ステビアおよびその塩、スクラロース、アセスルファムカリウムなどが糖質とともに添加される場合もある。このなかで、白糖が好ましい。

【0014】

本発明のドライシロップ剤は製剤学的に許容される上記以外の添加剤を含むことができる。添加剤には滑沢剤、懸濁化剤、pH調整剤、保存剤、香料等がある。

滑沢剤とは充填剤、吸着剤または流動化剤と言われるものを含み、例えば含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウムなどから少なくとも 1 種類選択される。懸濁化剤は分散剤、粘稠(化)剤または崩壊剤と言われるものを含み、例えば前記結合剤が使用できる。

【0015】

pH調整剤とは酸、塩基または緩衝剤と言われるものを含み、例えば塩酸、希塩酸、硫酸、アジピン酸およびその塩、クエン酸およびその塩、グルコン酸およびその塩、コハク酸およびその塩、アスコルビン酸およびその塩、氷酢酸およびその塩、酢酸およびその塩、酒石酸およびその塩、フマル酸およびその塩、マレイン酸およびその塩、乳酸およびその塩、リンゴ酸およびその塩、リン酸およびその塩、グリシン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウムなどから少なくとも 1 種類選択される。保存剤とは安定(化)剤と言われるものを含み、例えば安息香酸およびその塩、エデト酸およびその塩、サリチル酸およびその塩、ジブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸およびその塩、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸およびその塩などから少なくとも 1 種類選択される。香料とは着香剤と言われるものを含み、例えばオレンジエッセンス、オレンジ油、カラメル、カンフル、ケイヒ油、スペアミント油、ストロベリーエッセンス、チョコレートエッセンス、チェリーフレーバー、トウヒ油、パインオイル、ハッカ油、バニラフレーバー、ビターエッセンス、フルーツフレーバー、ペパーミントエッセンス、ミックスフレーバー、ミントフレーバー、メントール、レモンパウダー、レモン油

、ローズ油などから少なくとも1種類選択される。

【0016】

本発明のドライシロップ剤に含まれる各成分の配合割合は例えば、ロラタジンが0.01～50w/w%、結合剤が0.5～20.0w/w%、糖質が20.0～99.5w/w%であり、好ましくはロラタジンが0.1～10.0w/w%、結合剤が0.5～10.0w/w%、糖質が50.0～99.4w/w%であり、より好ましくはロラタジンが0.5～5.0w/w%、結合剤が0.5～5.0w/w%、糖質が80.0～99.0w/w%である。本発明のドライシロップ剤における好ましい成分は、ロラタジン、結合剤としてのヒドロキシプロピルセルロースおよび糖質としての白糖の組合わせである。

【0017】

ロラタジンのドライシロップ剤調製に当たり、上記特定の結合剤とともに、界面活性剤や消泡剤を付加的に添加してしまうと良好なドライシロップが得られないことが判明した。よって、本発明のドライシロップ剤は好ましい態様では、界面活性剤および消泡剤をいずれも含まない。本発明において好ましくは、含んではならない界面活性剤とは、シヨ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムである。好ましくは含んではならない消泡剤とは、シリコン樹脂、シリコン樹脂エマルジョン、シリコン消泡剤、シリコン油、シヨ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、ステアリン酸ポリオキシシル40、ソルビタン脂肪酸エステル、トリオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80である。

【0018】

ドライシロップ剤の粒子径について特に規定はないが、一般的には日本薬局方の散剤、細粒剤、および顆粒剤の粒度の範囲である。

【0019】

本発明のドライシロップ剤は、通常の散剤、顆粒剤、細粒剤の製造方法により調製される。例えば、攪拌造粒法、押し出し造粒法、流動層造粒法、転動造粒法、解砕造粒法、噴霧造粒法、破碎造粒法などである。

攪拌造粒法について簡単に説明する。ロラタジンおよび糖質を所定量秤取し、目開き425 μ mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を攪拌造粒機に入れ混合する。次いで、所定量の結合剤を加え、一定時間造粒する。その後、適当な流動層造粒機で乾燥する。次いで、目開き1038 μ mのバスケットを用いて製粒機で製粒する。必要に応じて目開き154 μ mの金網を用い、微粉を分級機で除去することができる。得られた造粒物に適当な添加剤を配合し、混合し、目的のドライシロップ剤を得ることができる。ここで、添加剤はその一部または全てを最初のロラタジンや糖質と同時に篩過してもよい。

【0020】

押し出し造粒法は、上記攪拌造粒機によって原薬、添加物等を混合・造粒した後、押し出し造粒機を用いる以外は攪拌造粒法と同様に行うことができる。押し出し製粒機としては、例えばDGL1型ドームグラン（不二パウダル社製、孔径：0.5mm）や円筒製粒機（山田鉄工所社製、孔径：0.53mm）を用いることができる。

流動層造粒法は、上記攪拌造粒法において使用する攪拌造粒機の代わりに、流動層造粒機を用いる以外は同様に行うことができる。流動層造粒機としては例えばWSG-5型造粒乾燥機（大川原製作所社製）を用いることができる。

上記の通り、本発明はさらなる態様として、糖質および有効成分としてのロラタジンと、用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤の水溶液とを混合し、造粒し、乾燥することを特徴とする、ドライシロップ剤の調製方法をも提供する。

【0021】

(2) 分散液

本発明は別の態様として、用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含み、ロラタジンが水中に均一に分散している分散液を提供する。

本発明の分散液は、本発明のドライシロップ剤を適量の水中へ投入し攪拌することによって得られる。

【0022】

(3) ロラタジンの水中分散性を改善する方法

本発明は別の局面として、ロラタジンをセルロース類および／または天然高分子化合物と組合わせてドライシロップ剤を調製することを特徴とする、ロラタジンの水中分散性を改善する方法を提供する。詳細は上記と同様である。

【実施例】

【0023】

以下に本発明を実施例および試験例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

攪拌造粒法によるドライシロップ剤の調製

以下の組成 (w/w%) を有するドライシロップ剤を、比較例製剤とともに調製した。

【0024】

【表 1】

組成: (w/w) %

	実施例 1	比較例 1
ロラタジン	1.0	1.0
白糖	97.9	98.5
ヒドロキシプロピルセルロース	0.6	—
ポリビニルピロリドン	—	—
デキストリン	—	—
含水二酸化ケイ素	0.5	0.5
合計	100.0	100.0

【0025】

【表 2】

単位 (w/w) %

	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
ロラタジン	1.0	1.0	1.0	1.0
白糖	97.5	98.0	97.0	94.0
ポリソルベート 80 (界面活性剤)	1.0	—	1.0	1.0
シリコン樹脂 (消泡剤)	—	0.5	0.5	0.5
ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	—	3.0
含水二酸化ケイ素	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

【0026】

上記組成表を基に、適宜仕込量に換算して秤取する。白糖は糖質、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL、20℃における 2w/v% 水溶液の粘度が 2.0-2.9mPa・s) は結合剤、含水二酸化ケイ素は滑沢剤として用いた。

実施例 1 の場合、ロラタジン 20g、白糖 1958g を秤取し、目開き 425 μ m の篩で篩過し、篩を通過した粉末を攪拌造粒機 (10 型ハイスピードミキサー、深江パウテック社製 / アジテーター: 300rpm、チョッパー: 2500rpm) に入れ 1 分間混合した。その後、10 (w/w) % ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液 120g を注加し、3 分間造粒した。その後、流動層造粒機 (WSG-5 型造粒乾燥装置、大川原製作所社製、送風温度: 55℃) で乾燥し、製品温度が 45℃ となったところで終了した。その後、目開き 1038 μ m のバスケットを用いて製粒機 (P-3 型パワーミル) で製粒した。その後、必要に応じて目開き 154 μ m の金網を用い、微粉を分級機 (TMC-50-2S 振動篩過機、徳寿工作所社製) で除去した。得られた造粒物 (1791g) に上記

組成表から換算した含水二酸化ケイ素9gを配合し、混合機(8L V型混合機)で混合し、ドライシロップ剤を得た。

【0027】

比較例1の場合、ロラタジンおよび白糖を所定量秤取し、目開き425 μ mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を実施例1と同様の方法で製造するが、造粒時の液注加には精製水120gを用いた。比較例2-5の製剤は実施例1と同様の方法で製造するが、ポリソルベート80(界面活性剤)またはシリコン樹脂(消泡剤)をさらに含む製剤例である。

【0028】

押し出し造粒法によるドライシロップ剤の調製

上記表1の組成表を基に、適宜仕込量に換算して秤取する。

実施例1の場合、ロラタジン20g、白糖1958gを秤取し、目開き425 μ mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を攪拌造粒機(10型ハイスピードミキサー、深江パウテック社製/アジテーター：300rpm、チョッパー：2500rpm)に入れ1分間混合した。その後、10(w/w)%ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液120gを注加し、3分間造粒した。その後、押し出し製粒機(円筒製粒機、山田鉄工所社製、孔径：0.53mm)で製粒し、流動層造粒機(WSG-5型造粒乾燥装置、大川原製作所社製、送風温度：55℃)で乾燥し、製品温度が45℃となったところで終了した。その後、目開き1038 μ mのバスケットを用いて製粒機(P-3型パワーミル)で製粒した。その後、必要に応じて目開き154 μ mの金網を用い、微粉を分級機(TMC-50-2S振動篩過機、徳寿工作所社製)で除去した。得られた造粒物(1791g)に上記組成表から換算した含水二酸化ケイ素9gを配合し、混合機(8L V型混合機)で混合し、ドライシロップ剤を得た。比較例1の場合、ロラタジンおよび白糖を所定量秤取し、目開き425 μ mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を実施例1と同様の方法で製造するが、造粒時の液注加には精製水120gを用いた。比較例2-5の製剤は実施例1と同様の方法で製造するが、ポリソルベート80(界面活性剤)またはシリコン樹脂(消泡剤)をさらに含む製剤例である。

【0029】

流動層造粒法によるドライシロップ剤の調製

上記表1の組成表を基に、適宜仕込量に換算して秤取する。

実施例1の場合、ロラタジン50g、白糖4895gを秤取し、目開き425 μ mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を流動層造粒機(WSG-5型造粒乾燥装置、大川原製作所社製)に入れ5分間混合した。その後、2(w/w)%ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液1500gを噴霧した(噴霧速度：30g/min、噴霧圧：0.15MPa)。その後、製品温度が45℃になるまで乾燥した。その後、目開き1038 μ mのバスケットを用いて製粒機(P-3型パワーミル)で製粒した。その後、必要に応じて目開き154 μ mの金網を用い、微粉を分級機(TMC-50-2S振動篩過機、徳寿工作所社製)で除去した。得られた造粒物(例えば4776g)に上記組成表から換算した含水二酸化ケイ素24gを配合し、混合機(22L V型混合機)で混合し、ドライシロップ剤を得た。

【0030】

比較例1の場合、ロラタジンおよび白糖を所定量秤取し、目開き425 μ mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を実施例1と同様の方法で製造するが、造粒時の噴霧液には精製水1500gを用いた。比較例2-5の製剤は実施例1と同様の方法で製造するが、ポリソルベート80(界面活性剤)またはシリコン樹脂(消泡剤)をさらに含む製剤例である。

【0031】

試験例1

製剤の評価(1)

上記実施例および試験例にて得られた製剤を、(i) 沈降性、(ii) 分散性、(iii) 再分散性、(iv) 浮遊物の有無、および(v) 消泡性の5項目について評価した。

(i) 沈降性の評価方法

有栓メスシリンダーに水100mLを入れ、ドライシロップ剤5gを一気に投入し、水面下に沈降する時間を測定した。1分以内に沈降すれば○、沈降しなければ×と判断した。

【0032】

(ii) 分散性の評価方法

有栓メスシリンダーに水100mLを入れ、ドライシロップ剤5gを投入した。その後、すばやく蓋をし、片手で有栓メスシリンダーの上部を、もう一方で下部を持ち、下部を支点として、一往復約2秒の速さで5往復転倒(180°回転)させてから静置した。目視により、全体的に白濁していれば◎、白濁していなければ、さらに15往復転倒(180°回転)させてから静置する。目視により、全体的に白濁していれば○、白濁していなければ×と判断した。

【0033】

(iii) 再分散性の評価方法

分散性の評価で使用した遠心沈殿管を1日室温放置した。その後、上記の分散性と同様の評価方法で判断した。

【0034】

(iv) 浮遊物の有無

分散性を評価した後、すぐに遠心沈殿管の蓋を取り、上方から目視により観察した。浮遊物の有無は、1分以内で浮遊物がなくなれば○、あれば×と判断した。

【0035】

(v) 消泡性の評価方法

分散性を評価した後、1分以内で泡が減少し、水面が見えれば○、見えなければ×と判断した。

【0036】

得られた結果を以下の表3に示す。

【0037】

【表3】

	実施例 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
沈降性	○	○	○	○	○	○
分散性	○	○	○	○	○	○
再分散性(1日後)	○	○	○	○	○	○
浮遊物の有無	○	×	×	×	×	×
消泡性	○	×	×	○	○	○

【0038】

比較例1の製剤はヒドロキシプロピルセルロースを含まない点、また比較例2-5の製剤は界面活性剤および消泡剤をさらに含んでいる点でそれぞれ本発明製剤と相違する。これにより、界面活性剤および消泡剤をいずれも含まず、ヒドロキシプロピルセルロースを単独で用いたドライシロップ剤が水中の均一分散性を向上させることが示された。

【0039】

実施例 2-7

種々の糖質を含有するドライシロップ剤の調製

実施例1と同様にして以下の表4に示す配合割合の各製剤を調製した。

【0040】

【表 4】

単位 (w/w) %

	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
ロラタジン	1.0	1.0	1.0	1.0
白糖	95.5	—	47.5	47.5
マルチトール	—	95.5	—	—
マンニトール	—	—	48.0	—
乳糖	—	—	—	48.0
デンプン	—	—	—	—
キシリトール	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0	3.0	3.0
含水二酸化ケイ素	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100.0	100.0	100.0	100.0
	実施例 6	実施例 7		
ロラタジン	1.0	1.0		
白糖	85.5	—		
マルチトール	—	—		
マンニトール	—	—		
乳糖	—	—		
デンプン	10.0	—		
キシリトール	—	95.5		
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0		
含水二酸化ケイ素	0.5	0.5		
合計	100.0	100.0		

【0041】

試験例 2

製剤の評価 (2)

実施例 2-7 の製剤の均一分散性を、試験例 1 における評価方法で評価した。得られた結果を以下の表 5 に示す。

【0042】

【表 5】

	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
沈降性	○	○	○	○	○	○
分散性	○	○	○	○	○	○
再分散性(1日後)	○	○	○	○	○	○
浮遊物の有無	○	○	○	○	○	○
消泡性	○	○	○	○	○	○

得られた結果は、白糖以外のマルチトール、マンニトール、乳糖およびデンプンまたはそれらの混合物も同様に、均一分散性の向上に役立つことを示している。

【0043】

実施例 8-11

種々の懸濁化剤を含有するドライシロップ剤の調製

実施例 1 と同様にして以下の表 6 に示す配合割合の各製剤を調製した。

【0044】

【表 6】

単位 (w/w) %

	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11
ロラタジン	1.0	1.0	1.0	1.0
白糖	92.5	94.5	92.5	94.5
結晶セルロース・カルメロースナトリウム	3.0	—	—	—
アルギン酸ナトリウム	—	1.0	—	—
メチルセルロース	—	—	3.0	—
カルメロースナトリウム	—	—	—	1.0
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0	3.0	3.0
含水二酸化ケイ素	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

【0045】

試験例 3

製剤の評価 (3)

実施例 8-11 製剤の均一分散性を、試験例 1 における評価方法で評価した。得られた結果を以下の表 7 に示す。

【0046】

【表 7】

	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11
沈降性	○	○	○	○
分散性	○	○	○	◎
再分散性(1日後)	◎	◎	◎	◎
浮遊物の有無	○	○	○	○
消泡性	○	○	○	○

得られた結果は、ヒドロキシプロピルセルロースと、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルメロースナトリウムを種々組み合わせることにより、さらに均一分散性が向上することを示している。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 疎水性薬物であるロラタジンのドライシロップ剤を提供する。

【解決手段】 セルロース類またはアルギニン酸塩を糖質とともに用いてロラタジンのドライシロップ剤を調製する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 2 9 0 0 5 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 1 9 2 6]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 3 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
氏 名	塩野義製薬株式会社

特願 2 0 0 3 - 2 9 0 0 5 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 9 5 1 5 2 7 5 9]

1. 変更年月日

1 9 9 5 年 1 0 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 3 番 7 号

氏 名

シェリング・プラウ株式会社